

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

70

LE SYNDROME DE SJOGREN

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 16 Décembre 1949

PAR

RIT Jean-Marie

né le 24 Août 1922 en Avignon (Vaucluse)

Diplômé de médecine tropicale

Diplômé de médecine du Travail

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
pour obtenir le grade de DOCTEUR en MEDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. le Professeur BREMOND
— le Professeur CARCASSONNE
— le Professeur Agrégé LENA
— le Docteur APPAIX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549024_0092

**FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE**

LE SYNDROME DE SJOGREN

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté
de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 16 Décembre 1949

PAR

RIT Jean-Marie

né le 24 Août 1922 en Avignon (Vaucluse)

Diplômé de médecine tropicale

Diplômé de médecine du Travail

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
pour obtenir le grade de DOCTEUR en MEDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM le Professeur BREMOND
— le Professeur CARCASSONNE
— le Professeur Agrégé LENA
— le Docteur APPAIX

THESE

LE STADION DE RIJN

DE RIJN

DE RIJN

LE STADION DE RIJN

THESE

LE STADION DE RIJN

LE STADION DE RIJN

LE STADION DE RIJN



PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE

ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : G. MORIN

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT,
JOYEUX, OLMER, ROCHE, GABRIEL

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} PERRIN

Professeurs :

Anatomie	N...
Anatomie Pathologique et Cancérologie	
Clinique	CORNIL
Bactériologie et Pathologie Générale...	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	DERRIEN
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
» Chirurgicale	MOIROUD
» Chirurgicale Infantile et Or-	
thopédie	SALMON
» Chirurgicale Thérapeutique et	
Chirurgie Expérimentale ..	DE VERNEJOUL
» Exotique	HECKENROTH
» des Maladies Nerveuses	ROGER
» Médicale	MATTEI

» Médicale	POINSO
» Médicale Thérapeutique	J. OLMER
» des Maladies des Voies diges- tives et de la Nutrition....	MONGES
» Médecine Infantile.....	GIRAUD
» Obstétricale et Gynécologique.	VAYSSIÈRE
» Ophtalmologique	JAYLE
» Oto-Rhino-Laryngologique et Maxillo-faciale	BRÉMOND
» Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	BALANSARD
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale..	F. MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique	DUBOULOZ
Stomatologie	BELTRAMI
Professeur sans chaire	ARNOUX
»	PIERI

Chargés de Cours

Clinique de la Tuberculose	BERTHIER
Clinique Dermatologique	CHARPY

Agrégé libre

M. FIGARELLA

Agrégés en exercice

MM. AUDIER

BRAHIC

CHOSSON

DOR

IMBERT

PAILLAS

RECORDIER

GRISOLI

HENRY

MM. JOUVE

LAMY

LENA

OLLIVIER

OURGAUD

PICARD

RANQUE

VAGUE

Chargés des Fonctions d'Agrégés

Chimie Biologique	DUMAZERT
Histoire Naturelle	PELLISSIER
Physiologie	DONNET
Physique Biologique	ROUX
Hygiène et Clinique de la 1 ^{re} Enfance	BERNARD

A MA MERE

Qu'elle trouve ici un faible témoignage de mon affection

A LA MEMOIRE DE MON PERE LE DOCTEUR E. RIT

A MES SŒURS

A MES FRERES

AUX MIENS

A MES AMIS

A nos Membres du Jury

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BREMOND
OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HÔPITAUX
PROFESSEUR DE CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
A LA FACULTÉ

Il nous fait le grand honneur d'en
accepter la Présidence.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARCASSONNE
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENA
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR APPAIX
OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HÔPITAUX
CHEF DU SERVICE D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
A L'HÔPITAL ST-JOSEPH (MARSEILLE)

Nous ayant inspiré ce travail, il en
a guidé l'élaboration de ses conseils
éclairés avec une bienveillance dont
nous le remercions respectueusement

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. OLMER
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE-THÉRAPEUTIQUE
A LA FACULTÉ
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Nous avons beaucoup appris dans son service où le meilleur accueil nous fut toujours réservé. Nous l'assurons de nos sentiments respectueux et dévoués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FARNARIE
OPHTALMOLOGISTE DES HÔPITAUX
A SES COLLABORATEURS

Nous les remercions de la façon bienveillante dont nous fûmes reçus dans son service.

A NOS MAITRES DES FACULTES
DE MARSEILLE ET DE LYON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

AU CORPS DE SANTE COLONIAL

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

Introduction

Quoique peu fréquent, le Syndrome de Sjogren n'est plus aujourd'hui un fait pathologique exceptionnel. Les cas observés dans le monde, rapportés par les périodiques médicaux, ont attiré l'attention de plusieurs médecins sur ce curieux syndrome qui, il y a 20 ans, n'était pas encore identifié. Aussi la littérature de ces dernières années, en contient-elle plusieurs cas dont 5 à Marseille même.

Ayant eu l'occasion récemment de suivre, en consultation externe, une malade se plaignant de sécheresse de la bouche, il nous a paru intéressant de faire le point sur cette affection.

Au cours d'un bref historique nous rappellerons tout ce que nous devons à l'ophtalmologiste Suédois Sjogren dans la connaissance clinique et histologique du syndrome qui porte son nom. Mais nous ferons état, également, de travaux signés des plus grands noms de la médecine contemporaine qui se sont efforcés d'en élucider les questions étiologiques et pathogéniques.

Après avoir exposé rapidement le problème diagnostique qui peut se poser en face de tels malades, nous résumerons dans un chapitre spécial la longue discussion relative à la pathogénie des maux dont ils souffrent. Hypovitami-

noses pour les uns, infection ou désordre neuro endocrinien pour les autres, la discussion restera ouverte faute d'arguments ou de preuves formelles, et les idées émises resteront des hypothèses.

Enfin nous terminerons cette étude par un exposé des traitements proposés, différents selon les notions pathogéniques retenues. Parmi eux nous noterons ceux qui restent valables en tout état de cause.

Des recherches seront encore nécessaires pour éclaircir certains points obscurs et fournis au praticien des armes thérapeutiques décisives.

Nos malades en bénéficieront certes mais aussi la science médicale pourrait voir s'éclairer, subitement et du même coup, certains domaines de la pathologie générale dont le devenir tient peut-être à une larme.

Historique

La sécheresse des muqueuses n'est pas un fait d'observation très récent. La littérature de la fin du siècle dernier en signale des cas épars, notamment ceux de Bartley (1868), d'Anctander (1898), de Munck. Mais le manque de précisions ne permet pas de préjuger de leur appartenance au Syndrome de Sjogren.

Le premier, Stooek en 1924 décrivit dans son mémoire la Kerato-conjonctivite filamenteuse et faisait la corrélation entre la sécheresse des yeux et cette affection. Il présentait, notons-le, deux femmes qui avaient commencé à en souffrir à l'âge de la ménopause. D'autres auteurs, dont Schôninger (1924), Isakowitz (1928), Betsch (1928) et Scheerer la même année insistèrent aussi sur l'importance de la diminution considérable de la sécrétion lacrymale.

Mais c'est avec la communication de Gougerot relative à « l'insuffisance progressive et l'atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives et parfois des muqueuses nasales, laryngées et vulvaires » que le syndrome de Sjogren entre dans l'histoire de la pathologie. Trois observations en furent présentées

à la société française de Dermatologie et de Syphiligraphie (séance du 12 novembre 1925).

Maintenant connu, le syndrome sera étudié par des auteurs de plus en plus nombreux.

Hower, en 1927, signale la fréquence des arthropathies associées, soit sous forme d'arthralgies fugaces, soit sous forme d'une véritable polyarthrite chronique évolutive.

En 1930 l'ophtalmologiste suédois Sjogren revise complètement les connaissances acquises avant lui. Les ordonnant, il fait une description de la Keratoconjunctivite, précise le tableau clinique et par une étude poussée fixe les lésions anatomo-pathologiques.

Pour rendre hommage à ses travaux on attache son nom au syndrome qu'il estime actuellement plus logique de désigner par le terme imagé de « Dacryo-sialo-adenopathia atrophicans ». Depuis Sjogren reprit en maintes occasions ses travaux et à la lueur d'observations plus fréquentes s'efforça d'établir les données étiopathogéniques de la maladie.

D'autres, de leur côté, s'efforcèrent par des essais thérapeutiques, d'élucider les causes du syndrome.

Stahel (1938) décrit la même affection et en fait une hypovitaminose A.

Dans une communication à la Société d'Ophtalmologie américaine, Brûce, en 1940, fait remarquer que le syndrome de Sjogren, considéré jusque là comme une affection oculaire avant tout, n'est peut-être que le signe d'une atteinte plus générale de l'organisme.

En 1944, Messieurs Schachter et Ourgaud en présentent trois cas typiques avec manifestations oculaires

dominantes et expriment leur conviction qu'on se trouve en réalité en présence d'une affection générale.

De fait, Franceschetti (1942) qui, par analogie, a eu l'idée d'administrer le complexe B à ses malades, obtient des améliorations. Il émet l'hypothèse d'une hypovitaminose B2.

A la même époque, une pathogénie endocrinienne est soutenue par Bassalino (1936) qui a traité ses malades par les extraits surrénaux et par Fried et Goldzièher (1944) qui ont obtenu de bons résultats par les oestrogènes.

De nouvelles observations intéressantes sont présentées par Mac Lean (1945), par Monsieur le Professeur Ourgaud (1947), par Mousseau-Fournier et Poumeau-Delille (1946) qui confirment l'entrée du syndrome dans le domaine de la pathologie générale.

Clément reprend les connaissances acquises dans une étude d'ensemble tandis que Gifford et ses collaborateurs présentent une étude systématique des résultats obtenus par eux avec les différentes thérapeutiques proposées.

Un succès intéressant obtenu par sympathectomie est signalé par Leriche qui soutient l'hypothèse d'un déséquilibre neuro-végétatif que la curieuse observation de Tamches semble confirmer.

Malgré d'aussi nombreuses et patientes recherches, la pathogénie du syndrome de Sjogren n'est pas encore précisée et d'autres travaux, d'autres noms viendront s'ajouter à ceux déjà cités jusqu'au jour où l'un d'eux, par une thérapeutique couronnée de succès viendra nous donner la clef des problèmes qui se posent encore.

Observation

Madame C..., 74 ans, mariée sans enfant, vient consulter dans le service de Monsieur le Docteur Appaix pour sécheresse de la bouche, en avril 1949.

Cette sécheresse est constante, gênant la malade pour parler et pour manger. Elle doit boire continuellement pour avaler les aliments pendant les repas. Elle accuse en même temps une sécheresse nasale et pharyngée.

De temps en temps apparaît un gonflement des glandes salivaires (la sous-maxillaire gauche surtout) avec douleur à ce niveau.

Cette fluxion disparaît au cours d'une crise de sudation.

La malade se plaint également d'une dyspepsie flatulente hyposthénique et de constipation opiniâtre. Un amaigrissement de 6 kgs en 6 mois la préoccupe. Depuis le début de l'affection, qui est apparue sournoisement, elle a perdu de nombreuses dents. Celles qui lui restent continuant à s'abîmer, tout appareillage est devenu impossible.

Au point de vue oculaire, la malade signale des picotements surtout les jours de soleil ou de vent, avec hyperémie conjonctivale. Elle n'a jamais eu d'agglutination

marquée des paupières le matin au réveil. Bien qu'elle porte des lunettes elle n'a pas observé de baisse nette de l'acuité visuelle depuis le début de sa maladie.

Par ailleurs, elle ne présente pas d'arthropathies chroniques mais signale des craquements dans le rachis cervical lors des mouvements de rotation de la tête.

La peau des mains et des pieds est sèche, avec sensation de froid et fourmillements aggravés par le contact de l'eau froide.

La maladie a débuté il y a 6 ans (1943) par une sécheresse de la bouche qui n'a fait que s'accroître depuis malgré des traitements locaux divers.

Elle oblige la malade à sucer continuellement des pastilles (chlorate de potasse) qui entraînent un réflexe de salivation. Elle mesure ainsi le degré de sécheresse au nombre de pastilles qu'elle a pu sucer dans la journée.

La dyspepsie était apparue bien avant. Elle n'a jamais bien digéré, dit-elle.

Cette sécheresse s'accompagnait parfois de gonflement chronique asymétrique des glandes sous-maxillaires qui formaient une petite tumeur de volume et de dureté variable.

La malade a remarqué qu'elle était moins gênée en été et lorsqu'elle a chaud.

Les picotements oculaires n'ont débuté qu'il y a 6 mois pour la première fois.

Elle n'a jamais eu d'augmentation de volume des glandes lacrymales.

Elle a remarqué qu'elle se mouchoit de plus en plus rarement.

Observation

Madame C..., 74 ans, mariée sans enfant, vient consulter dans le service de Monsieur le Docteur Appaix pour sécheresse de la bouche, en avril 1949.

Cette sécheresse est constante, gênant la malade pour parler et pour manger. Elle doit boire continuellement pour avaler les aliments pendant les repas. Elle accuse en même temps une sécheresse nasale et pharyngée.

De temps en temps apparaît un gonflement des glandes salivaires (la sous-maxillaire gauche surtout) avec douleur à ce niveau.

Cette fluxion disparaît au cours d'une crise de sudation.

La malade se plaint également d'une dyspepsie flatulente hyposthénique et de constipation opiniâtre. Un amaigrissement de 6 kgs en 6 mois la préoccupe. Depuis le début de l'affection, qui est apparue sournoisement, elle a perdu de nombreuses dents. Celles qui lui restent continuant à s'abîmer, tout appareillage est devenu impossible.

Au point de vue oculaire, la malade signale des picotements surtout les jours de soleil ou de vent, avec hypémie conjonctivale. Elle n'a jamais eu d'agglutination

marquée des paupières le matin au réveil. Bien qu'elle porte des lunettes elle n'a pas observé de baisse nette de l'acuité visuelle depuis le début de sa maladie.

Par ailleurs, elle ne présente pas d'arthropathies chroniques mais signale des craquements dans le rachis cervical lors des mouvements de rotation de la tête.

La peau des mains et des pieds est sèche, avec sensation de froid et fourmillements aggravés par le contact de l'eau froide.

La maladie a débuté il y a 6 ans (1943) par une sécheresse de la bouche qui n'a fait que s'accroître depuis malgré des traitements locaux divers.

Elle oblige la malade à sucer continuellement des pastilles (chlorate de potasse) qui entraînent un réflexe de salivation. Elle mesure ainsi le degré de sécheresse au nombre de pastilles qu'elle a pu sucer dans la journée.

La dyspepsie était apparue bien avant. Elle n'a jamais bien digéré, dit-elle.

Cette sécheresse s'accompagnait parfois de gonflement chronique asymétrique des glandes sous-maxillaires qui formaient une petite tumeur de volume et de dureté variable.

La malade a remarqué qu'elle était moins gênée en été et lorsqu'elle a chaud.

Les picotements oculaires n'ont débuté qu'il y a 6 mois pour la première fois.

Elle n'a jamais eu d'augmentation de volume des glandes lacrymales.

Elle a remarqué qu'elle se mouchoit de plus en plus rarement.

Dans les antécédents on relève :

Une typhoïde il y a 20 ans. Une conjonctivite banale il y a 12 ans. Un avortement spontané au 3^e mois à une date non précisée.

Réglée à 12-13 ans pour la première fois, cette femme l'a toujours été régulièrement ensuite, mais peu (un jour par mois).

Menopausée vers 43-45 ans, elle ne se rappelle pas avoir eu des troubles bien accentués, en particulier pas de phénomènes de sécheresse à ce moment-là.

Il y a 7 ans (1942), au cours d'un examen ophtalmologique pour le port de verres, on a découvert une retinite albuminurique. L'azotémie établie à 0,60 (dit la malade) a cédé facilement aux médicaments et au régime.

Aucun antécédent carentiel n'a pu être retenu, la malade ayant vécu à la campagne pendant la guerre.

A l'examen :

On remarque une tuméfaction sous-maxillaire à gauche, sans chaleur, dure, ligneuse, douloureuse à la palpation, du volume d'une grosse noix.

Du côté droit, la glande sous-maxillaire est sentie dure sous le doigt, indolore, non augmentée de volume.

La palpation de la région parotidienne ne révèle rien d'anormal.

La cavité buccale est tapissée par une muqueuse un peu rouge, lisse, vernissée par endroits.

On note l'absence de nombreuses dents.

La langue est sèche, un peu décapillée.

Le voile du palais et le pharynx sont lisses comme le

reste de la muqueuse et portent par endroits quelques petits amas blanchâtres, grumeleux, non adhérents.

La pression sur la région parotidienne fait sourdre un peu de salive épaisse, claire, des deux côtés.

La pression sur les glandes sous-maxillaires ne donne pas d'issue de salive.

Des sialographies sont pratiquées.

Parotide droite mal injectée, le canal de Stenon est visible sur une partie de son trajet seulement. Des traînées de lipiodol dessinent quelques canaux secondaires qui semblent isolés du canal principal.

Sous-maxillaire gauche : défaut total d'imprégnation.

L'examen ophtalmologique a montré :

V.O.D. 10/10 + 2,25

V.O.G. 8/10 + 2,25

La motilité extrinsèque et intrinsèque est normale.

Les pupilles sont égales, régulières et contractiles.

La sensibilité faciale et cornéenne est normale.

La paupière bat très fréquemment.

Examiné à la lampe à fente, l'œil présente des bords palpebraux hyperemiés ainsi que la conjonctive palpebrale.

La cornée a perdu ses reflets normaux et on note une disparition presque complète de la lame précornéenne. La conjonctive bulbaire est légèrement vascularisée.

Le film lacrymal a disparu.

L'angle bord palprebral-cornée est occupé par un magma de grumeaux blanchâtres secs.

L'épithélium cornéen ne présente aucune altération très marquée mais offre un aspect vacuolaire.

Sur cet épithélium se trouvent quelques sécrétions

filamenteuses qui vont ensuite s'amasser dans l'angle bord palpébral cornée.

Les iris sont normaux.

Les cristallins D. et G. présentent de petites opacités corticales punctiformes.

Les fonds d'œil vus sous dilatation révèlent des papilles normales, une artériosclérose rétinienne accentuée avec de nombreux placards d'atrophie rétinienne à tous les stades, lésions de capillarite rétinienne.

La P.A.R. est à 25 grammes.

Le test de Schirmer a donné en 5 minutes :

à droite 4 m/m

à gauche 3 m/m

alors que le sujet normal pris pour l'étalonnage du papier buvard avait :

à droite 18 m/m

à gauche 20 m/m

Des examens sanguins sont pratiqués :

Anémie modérée à 3.700.000.

V.G. -- 0,99

Leucocytes 6.500

	Neutrophiles	77
Polynucléaires	Eosinophiles	2
	Basophiles	0

Monocytes 1

Lymphocytes 20

La vitesse de sédimentation pratiquée est normale, le BW négatif.

L'azotémie et la glycémie sont normales.

Le pouls pris plusieurs fois oscille autour de 100.

La tension artérielle à 14/6.

Le réflexe oculo-cardiaque donne 96/92.

Par ailleurs, l'examen des autres appareils est négatif.

L'état général est satisfaisant.

Une biopsie de la sous-maxillaire gauche est envoyée au laboratoire qui répond : Sclérose complète.

Devant les craquements signalés par la malade, une radiographie du rachis cervical est pratiquée.

Elle montre : une ostéoporose généralisée des corps vertébraux ; écrasement du corps vertébral de la 5^e cervicale ; pas de lésion typique d'arthrite visible.

En vue d'expliquer la dyspepsie hyposthénique dont se plaint cette femme, on fait un tubage gastrique. Le liquide retiré en quantité très suffisante présente une acidité normale aussi bien avant qu'après histamine.

Devant ces signes, le diagnostic de Syndrome de Sjogren est porté.

La capillarite du fond d'œil et la sclérose des glandes salivaires faisant songer à un processus artériolaire, le fait que la malade signale qu'elle se sent mieux à la chaleur nous amène à prescrire le 2249 F (Dilvasène) à la dose de 4 comprimés à 0,05 en deux prises de 3 comprimés à midi et 1 le soir.

Le 8 juin 1949. — La malade est revue.

Le 2249 F est mal supporté, s'accompagnant de bouffées de chaleur, sueurs profuses (ce qui n'a rien d'anormal), mais aussi de vertiges et de tremblements.

On note cependant une amélioration sensible de la xérostomie qui n'a pas fait regresser la tuméfaction de la glande sous-maxillaire gauche.

La thérapeutique a provoqué une rhinorrhée assez importante et une augmentation de la diurèse.

La constipation antérieure n'est pas modifiée.

Encouragé par les résultats, on décide de remplacer le 2249 F par les comprimés :

acide nicotinique	0,01	} (Nicyl)
nicotinate de sodium	0,05	

à la dose de 4 par jour en 2 prises.

Le 20 juin 1949.

La malade est nettement améliorée. La pastille de chlorate de potasse qu'elle suce toujours fond beaucoup plus vite. La tuméfaction sous-maxillaire gauche s'atténue le soir. Les fourmillements qu'elle ressentait dans les extrémités ont disparu.

Ce traitement est mieux supporté et ne provoque que rougeur de la face et des mains sans palpitations ni vertiges.

Les effets sur le ptyalisme débutent 1 heure environ après la prise des comprimés et durent 2 ou 3 heures.

On décide d'adjoindre au Nicyl, le complexe B (Be-cozyme) à la dose de 6 comprimés par jour en deux prises.

Le 1^{er} juillet 1949.

Les améliorations obtenues se maintiennent avec la thérapeutique poursuivie qui est bien supportée. Mais le complexe B ne semble pas avoir potentialisé l'effet du vasodilatateur dont l'action ne se fait toujours sentir que pendant 2 ou 3 heures.

On décide de revenir au Nicyl seul.

La glande sous-maxillaire gauche n'est plus visible.

Elle est perçue à la palpation, dure, mais non augmentée de volume, semble-t-il.

Un eupeptique est prescrit (pepsine et pancréatine) pour remédier aux sensations de pesanteur que la malade ressent.

La malade part à la campagne et n'est revue que dans les premiers jours d'octobre 1949.

Elle se sent bien, a repris un peu de poids ; les améliorations se sont maintenues.

On décide d'abandonner momentanément le Nicyl, toujours bien supporté, pour essayer la Prostigmine à la dose de 4 comprimés.

Le 7 octobre 1949.

La malade se représente. La Prostigmine est mal tolérée, provoquant un picotement continu des yeux, et des coliques violentes qui la fatiguent beaucoup.

Les effets sur la xerostomie semblent un peu moins nets.

Les picotements au niveau des articulations digitales se sont reproduits.

On reprend le Nicyl à raison de 8 comprimés par jour.

Actuellement l'état général est bon. La malade a repris des forces et un peu de poids.

La salive apparaissant 1 heure environ après l'absorption des comprimés est suffisante pendant 3 à 4 heures, bien qu'elle soit épaisse. Les troubles provoqués (rougeur de la face et bouffées de chaleur) restent suffisamment légers pour ne pas incommoder la malade.

En résumé :

La xerostomie avec hypertrophie chronique des glandes salivaires, la diminution de la sécrétion lacrymale,

ies troubles vaso-moteurs des extrémités, l'anémie légère chez cette femme âgée font penser immédiatement à un Syndrome de Sjogren.

Le tableau clinique est incomplet ; en particulier la vitesse de sédimentation n'est pas augmentée, mais nous pensons que cela est en rapport avec l'absence d'arthropathies nettes.

C'est donc à la forme clinique xerostomie + Kerato-conjonctivite sèche que ce cas appartient.

Le réflexe oculo-cardiaque, la tachycardie, la constipation, les troubles vaso-moteurs permettent de caractériser un terrain sympathicotonique.

Bien que des antécédents hypomenorrhéiques (1 jour par mois) puissent être retenus, l'absence de toute étiologie endocrinienne certaine et l'impossibilité d'un passé carentiel nous a décidés à ne pas nous apesantir sur un traitement pathogénique de cette nature. L'emploi du complexe B pendant 10 jours à des doses fortes n'a, du reste, pas augmenté l'action du vasodilatateur auquel il était adjoint.

La prostigmine n'a pas donné de résultats bien supérieurs et fut mal supportée.

Nous avons donc repris le traitement à l'acide nicotinique dont la malade se trouve bien.

Le succès obtenu nous a paru intéressant et ce vasodilatateur nous a semblé digne d'être signalé comme devant rentrer dans le cadre des thérapeutiques symptomatiques du syndrome.

Le Syndrome de Sjogren

S'attachant à connaître la fréquence du Syndrome qu'il a décrit, Sjogren n'en trouva que 19 cas sur 36.000 consultants. Mulock en vit 10 cas en 5 ans et Mac Lean 7 dans le même laps de temps. A Marseille 5 cas ont été observés dans les cinq dernières années par Monsieur le Professeur Ourgaud.

De plus ce syndrome semble être, presque exclusivement, l'apanage des femmes à partir de 45 ans. Voici les statistiques dressées à ce sujet.

	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	
Sjogren	0	19	
Faber	2	21	
Dalsgaard	0	9	Toutes au voisinage de
Gifford	4	45	la ménopause ou après

Parkes-Weber après avoir parcouru la littérature constate que dans 85 % des cas il apparaît après la ménopause, mais qu'on peut le voir aussi après hystérectomie.

Un certain facteur racial paraît jouer. C'est dans les pays scandinaves et anglo-saxons, en Suisse et en Russie que le plus grand nombre de cas ont été décrits. Mais peut-être est-ce parce qu'on l'y a plus spécialement étudié.

L'hérédité ne semble pas jouer, bien que Lisch ait rapporté le cas d'une famille où, dans trois générations, on retrouvait le syndrome plus ou moins accusé, associé à une anémie de type pernicieux.

Ce sont surtout les ophtalmologistes qui ont publié sur ce curieux syndrome et ceci n'a rien d'étonnant car, très souvent, les premiers malades qui amènent la malade à consulter, sont d'origine oculaire.

C'est une sensation de brûlures, de picotements, ou de corps étrangers entraînant des douleurs variables suivant les sujets, mais qui peuvent être suffisamment violentes pour provoquer l'insomnie. Le bord des paupières et la conjonctive palpébrale sont rouges. Ces malades ne pleurent plus quand elles le désireraient et la manipulation de l'oignon, par exemple, ne provoque chez elle aucun larmoiement. Elles accusent une baisse de l'acuité visuelle souvent, avec photophobie plus ou moins prononcée. Si l'on examine l'œil de plus près, on y voit dans les culs de sacs conjonctivaux des grumeaux blancs jaunâtres plus ou moins abondants. Ces sécrétions sont déplacées par les battements des paupières dont la fréquence est, en général, plus grande que chez un sujet normal. A l'examen microscopique ces amas sont constitués par du mucus et des cellules épithéliales, sans leucocytes.

La conjonctive bulbaire est quelquefois hyperhémiee. Au niveau de la cornée on aperçoit de petits filaments adhérents à la surface de l'épithélium.

L'examen à la lampe à fente les montre, comme lui, constitués de cellules épithéliales. Une de leurs extrémités adhère à la cornée tandis que l'autre, libre, se meut au gré des clignements.

Entre les filaments on note la présence de petits foyers grisâtres disséminés, dont le siège, d'après Sjogren, est rigoureusement epithelial. Certains auteurs ont observé de petites dépressions ou craquelures ayant un aspect à facettes.

La Fluoresceine ou le Rose bengale à 1% instillés colorent intensément et de façon prolongée la conjonctive, traduisant les lésions epitheliales qui prédominent dans la région de la fente palpébrale.

Les parties profondes de la cornée ont gardé leur intégrité.

La sensibilité cornéenne est conservée ou peu touchée.

Telle est la Kerato-conjonctivite sèche, déjà décrite par Leber en 1882, et dont Sjogren a repris l'étude quelques 50 ans plus tard.

Ses lésions caractéristiques sont dues à la disparition du film lacrymal par diminution de la sécrétion des glandes. Cette diminution peut être mise en évidence avant tout signe subjectif par le test de Schirmer.

Une bandelette de papier buvard de 5 m/m de large est préparée. Une de ses extrémités repliée en crochet est introduite dans le cul de sac conjonctival inférieur vers l'angle interne de l'œil. On mesure au bout de 5 minutes la longueur de la bande de buvard qui a été humectée par les larmes.

Il est bon d'étalonner le papier buvard sur un sujet normal pour lequel les chiffres varieront de 15 à 20 m/m.

Dans le Syndrome de Sjogren la partie humectée n'atteint pas 5 m/m.

Mais la sécheresse n'affecte pas que l'œil. Très souvent le malade se plaint également d'une xerostomie très pénible, l'obligeant à boire continuellement pour avaler et même à se lever la nuit pour humecter son pharynx.

La muqueuse buccale devient rouge, vernissée et collante. La langue légèrement décapillée est recouverte d'un enduit épais et adhérent. Les dents friables, tombent en morceaux comme si elles subissaient un ramollissement. Leur couronne saute et le malade finit par être complètement édenté.

Cette sécheresse peut s'étendre au nez, aux sinus, à la trompe d'Eustache. Elle peut favoriser une infection des glandes salivaires par voie ascendante d'autant plus que celles-ci sont le siège d'une hypertrophie chronique, asymétrique, un peu douloureuse, évoluant par poussées et normalement non inflammatoire. On l'a attribuée à une obstruction temporaire des canaux excréteurs par une sécrétion épaissie.

On a tenté d'apprécier la diminution de la sécrétion salivaire par la mesure du temps de dissolution d'un morceau de sucre. Mais cette méthode est bien imprécise.

Celle employée par Faber a l'air plus précise. Elle consiste à mesurer la quantité de salive obtenue par aspiration continue à l'aide d'une sonde bifurquée dont les deux becs sont placés sous la langue. Mais les mouvements de mastication ou de déglutition du malade peuvent fausser les résultats.

Signalons que la sécheresse peut ne pas être limitée à ces régions et s'étendre au larynx, donnant à la voix un timbre rauque, à la trachée, à la muqueuse vulvaire et va-

ginale avec lésions atrophiques. (Un cas de dyspareunie due au syndrome de Sjogren a fait l'objet d'un rapport lors du dernier Congrès de Gynecologie).

Mulock-Hower en 1927, signala le premier la fréquence de l'association d'arthropathies chroniques avec la Kerato-conjonctivite sèche.

Les statistiques confirment ce fait :

Sjogren	dans 17 cas sur 22
Bruce	50 % des cas
Stahel	80 % des cas
Mulock	5 cas sur 10

Stenstam (1947) : sur 495 rhumatismes examinés dans un service 47 présentaient une Kerato-conjonctivite sèche.

Ces manifestations articulaires peuvent se caractériser uniquement par des craquements à la mobilisation et douleurs augmentant à l'humidité ou au froid. Dans d'autres cas on se trouve en présence d'un tableau beaucoup plus net de Polyarthrite chronique évolutive. Les articles enflés, déformés sont le siège d'une impotence souvent marquée. Localisée aux poignets, aux doigts, aux coudes d'abord, l'atteinte tend à se généraliser, par poussées évolutives.

La radiographie montre des lésions typiques de Polyarthrite chronique : décalcification, pincement de l'interligne articulaire et même lésions destructives de cet interligne au niveau de certaines articulations.

L'appartenance de ces manifestations au syndrome paraît certaine, on n'a pas pu préciser si les hypertrophies salivaires coïncidaient avec les poussées articulaires, mais on a noté qu'au moment de ces poussées la sécheresse et les troubles subjectifs des yeux augmentaient d'intensité. Sjogren leur attribue une nature infectieuse d'autant plus que la vitesse de sédimentation est très fréquemment accélérée et qu'elle suit, dans ses variations, les poussées évolutives articulaires.

Cependant certains auteurs, dont IsaKowitz, les rapprochent de la periarthrite endocrinogène que l'on peut voir au voisinage de la ménopause.

Ce schéma clinique est doublé d'un tableau humoral varié mais dans lequel certaines particularités peuvent être retenues.

Il s'agit d'abord d'une anémie modérée hypochrome ou hyperchrome pouvant même affecter le type pernicieux comme l'ont signalé Gronblad, Mulock-Hower (1938) et Grosz (1936). Ce dernier l'attribue, alors, à une dégénérescence de la muqueuse gastrique, atteinte elle aussi.

Une certaine lymphocytose est assez constante.

L'éosinophilie, légère, peut apparaître lors des poussées fébriles, si elles existent.

Une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone a été mise en évidence par Sjogren et Critchley et la glycémie est souvent un peu augmentée.

La cholesterinémie l'est quelquefois également.

Enfin la vitesse de sédimentation est accélérée et ses variations semblent suivre les poussées évolutives de la maladie.

De nombreux signès associés ont été décrits. Seuls nous ont paru intéressants ceux témoignant d'une hyper-sympathicotonie.

La sécrétion sudorale est tarie, la peau sèche, la constipation opiniâtre, le rythme cardiaque légèrement accéléré sans hypertension, le réflexe oculo-cardiaque donne des écarts très faibles ou nuls. Enfin des troubles paresthésiques et vasomoteurs des extrémités rappelant le syndrome de Raynaud sont fréquents.

Autre fait intéressant, la sécrétion gastrique et même pancréatique peuvent être affectées entraînant une dys-pepsie hyposthenique qui contribue à une baisse sensible de l'état général avec amaigrissement.

La température subfébrile, suivant les cas, peut accompagner les poussées évolutives de la maladie.

En plus de l'atteinte spéciale des dents, la chute des poils et l'alopecie ont été signalées par Mussio-Fournier et Poumeau-Delille.

La malade de Leriche présentait des téléangiectasies comme celle de Sheldon qui, en outre, avait une pigmentation spéciale avec sclérodermie au niveau des jambes.

Mais n'oublions pas que nous nous trouvons en présence de malades souvent âgées, et plusieurs des signes

rapportés peuvent être considérés comme surajoutés et indépendants du syndrome.

Quoiqu'il en soit l'affection ne se présente pas toujours avec ses signes au complet, loin de là, et ce fait contribue aux difficultés de son diagnostic. Les formes cliniques importantes sont, avant tout des formes d'association.

Soit Keratoconjunctivite sèche seule

Soit Keratoconjunctivite + Xerostomie (type Gougerot)

Soit Keratoconjunctivite + Arthropathies (type Muckle-Hover)

Soit la forme complète.

Son apparition est sournoise et progressive. Les différentes manifestations n'apparaissent pas en même temps ; un certain nombre d'années est peut-être nécessaire pour que le syndrome puisse s'établir au complet.

Mais très souvent la mort survient avant, non du fait direct de la maladie, semble-t-il, mais par l'amaigrissement et quelquefois par la cachexie qu'elle entraîne qui favorise, peut-être, l'apparition d'une affection intercurrente qui emporte la malade que l'âge prédispose à cette éventualité.

Les complications, en effet, sont rares :

Un panus, un ulcère perforant (Sjogren) ;

Une opacité cornéenne (Bruce) ;

Une rhinite atrophique (Parkes weber 1945) ;

Une Pansinusite avec otites (Lutmann et Favata) ;

Une lésion pulmonaire mal déterminée (Parkes weber).

Ce sont les seules que la littérature signale et aucune d'elles n'a entraîné le décès de la malade.

Anatomie Pathologique

En 1928, Albrich à l'examen microscopique d'une glande lacrymale chez un malade ayant une kerato-conjonctivite sèche, avait trouvé une infiltration de petites cellules rondes sans sclérose.

En 1940, Sjogren qui avait pu suivre le développement des lésions anatomopathologiques dès leur début dans un tubulus glandulaire, confirma ces travaux et donna du processus, la description suivante :

« ...dans les tubuli glandulaires isolés la structure normale a été remplacée par une masse granuleuse protoplasmique, sans limites de cellules et où les noyaux se rencontrent d'une façon tout à fait irrégulière.

Dans l'étape suivante les tubuli voisins sont atteints de la même façon et tout le foyer se transforme en une masse de protoplasme aux noyaux semés irrégulièrement.

Vers la périphérie du foyer les noyaux se dégagent de la masse protoplasmique où se distinguent encore des grains de zymogène.

.....

Peu à peu les cellules perdent les relations qu'elles ont entre elles et apparaissent comme des cellules de type

lymphocytes libres où de fins granules isolés dans le corps cellulaire rappellent l'origine de la cellule.

.....

Entre les cellules il y a des restes insignifiants de protoplasme sans noyaux.

Evidemment il est probable que toutes les cellules rondes trouvées dans ces foyers sont des cellules glandulaires atrophiées.

On ne rencontre pas d'infiltration de cellules inflammatoires.

.....

Très tôt commence la formation de tissu conjonctif. Graduellement celui-ci vient à dominer la structure complète ».

Les mêmes modifications furent retrouvées, et à plusieurs reprises, par Sjogren, dans les glandes de la muqueuse trachéale d'un malade qui souffrait d'un catarrhe sec des voies aériennes supérieures.

Les glandes salivaires d'un malade qui ne s'était jamais plaint de sécheresse des yeux ou de la bouche mais qui avait un test de Schirmer positif, présentaient les mêmes lésions.

Les travaux de Sjogren mettent donc en évidence un processus, non inflammatoire, frappant l'ensemble de tissus glandulaires pouvant être intéressés par le syndrome. Toutes les glandes atteintes peuvent l'être à des degrés différents, mais l'évolution des lésions anatomopathologiques se fait toujours suivant les mêmes étapes. La dégé-

nérescence, au début, peut être insuffisante pour créer des troubles fonctionnels, mais l'atteinte n'en existe pas moins. Aussi l'examen anatomopathologique peut-il présenter un intérêt certain lorsque le syndrome est incomplet et qu'un diagnostic différentiel se pose.

Diagnostic différentiel

Malgré que le syndrome de Sjogren soit bien individualisé, soit par la clinique, soit par l'anatomopathologie, certains diagnostics différentiels peuvent se poser.

Parmi les affections pouvant entraîner une diminution des sécrétions des glandes muqueuses, retenons : la lympho-granulomatose bénigne de Besnier-Boeck-Shaumann, le syndrome de Mickulicz, la fièvre uveo-parotidienne, l'anémie pernicieuse et les avitaminoses.

La lympho-granulomatose bénigne est caractérisée cliniquement par des adenopathies discrètes, une hypertrophie du foie et de la rate associées à des lésions cutanées (sarcoïdes-lupus pernio). Les coupes anatomopathologiques révèlent des agglomérations grandes et petites de cellules epithélioïdes semblables à des tubercules entourés de petites cellules rondes du type lymphocyte. L'ensemble aboutit à la formation de petits foyers de nécrose.

Dans le syndrome de Mickulicz, l'hypertrophie indolente, symétrique des glandes salivaires, s'accompagne d'hypertrophie des glandes lacrymales (ce qui n'existe pas dans le syndrome de Sjogren). L'atteinte des muqueuses

est inconstante et la sécheresse souvent secondaire à un traitement radiothérapique. La formule sanguine est normale. Mais le diagnostic différentiel au stade terminal de sclérose est difficile parfois.

Pour Tietze, Israël, De Joug et Joseph, le syndrome de Mickulicz et celui de Sjogren sont des formes inverses.

Gougerot et Sjogren les considèrent uniquement comme des affections distinctes, tandis que pour Appelmans, il s'agit de deux syndromes différents, l'un anatomo-clinique (Mickulicz), l'autre physio-pathogénique (Sjogren).

La sprue et l'anémie pernicieuse peuvent s'accompagner de xerostomie sans augmentation de volume des glandes salivaires. La glossite de Hunter est un signe classique d'anémie pernicieuse ; mais le tableau hématologique et les effets de la thérapeutique appropriée auront tôt fait d'en confirmer le diagnostic.

On a également signalé une xerostomie après certaines parotidites. Mais dans ce cas, l'anamnèse orientera rapidement le diagnostic. Il suffira de s'assurer que la salive n'était pas diminuée avant l'inflammation.

La sécheresse oculaire peut être occasionnée par la fièvre uveo-parotidienne réalisant le syndrome d'Heerfordt. Cette affection apparaissant en général chez des sujets jeunes, s'accompagne de façon constante d'une uveite et de troubles nerveux (paralysie faciale). Les lésions anatomopathologiques sont caractérisées par une structure tuberculoïde avec cellules epithélioïdes et cellules géantes, mais sans nécrose. Ceci n'est pas pour nous étonner puisque la maladie de Besnier-Boeck et le syndrome d'Heerfordt sont souvent des affections intriquées.

La fièvre uveo-parotidienne évolue en général vers la guérison.

Rappelons que le diagnostic différentiel se posera rarement avec une conjonctivite banale ou un syndrome oculo-glandulaire de Parinaud. Mais dans ces affections le test de Schirmer est toujours négatif.

Enfin les avitaminoses caractérisées se manifestent par une sécheresse de la bouche, une atrophie linguale, des ulcérations buccales et des érosions labiales consécutives. La dysphagie y est fréquente et l'anémie souvent intense. Mais l'avitaminose A s'accompagne de troubles d'accomodation à la lumière et l'avitaminose B de vascularisation juxta-limbique.

Enfin le dosage des vitamines dans les urines et le test de Schirmer permettent de faire le diagnostic.

On pourra donc affirmer l'authenticité d'un syndrome de Sjogren devant un malade relativement âgé, surtout si c'est une femme, qui présente une kerato-conjonctivité sèche mais n'a jamais présenté d'hypertrophie des glandes lacrymales. La certitude sera plus grande encore si la sécheresse est étendue à d'autres muqueuses et associée à des arthropathies chroniques.

De toute façon l'examen ophtalmologique révèle les filaments épithéliaux et les craquelures de la cornée que l'épreuve à la Fluoresceine à 1 % mettra encore mieux en évidence.

Enfin, comme Sjogren lui-même l'a montré, le test de Schirmer et l'anatomie pathologique permettent de faire le diagnostic avant même qu'apparaissent les signes subjectifs.

Pathogénie

La pathogénie locale du Syndrome de Sjogren peut s'expliquer par des observations importantes.

Les lésions oculaires, en particulier, doivent leur développement à la diminution de la sécrétion lacrymale. L'observation rapportée par Sjogren lui-même le prouve. Il s'agissait d'une femme chez laquelle l'ablation d'une tumeur orbitaire englobant la glande lacrymale, fut suivie d'une Kerato-conjonctivite sèche avec dégénérescence hydropique de la conjonctive de ce côté.

Duke Elder (1930) rapporte également le cas d'une Kerato-conjonctivite sèche due à une atrophie congénitale des glandes lacrymales.

« Les troubles semblent donc trouver leur plus claire explication dans le fait que, à cause de la diminution ou de l'abolition complète de la sécrétion lacrymale, la conjonctive elle-même doit pourvoir à l'entière sécrétion de liquide. Il en résulte un oedème chronique qui aboutit progressivement à la dégénérescence de l'épithélium. » (Sjogren).

Comme le fait remarquer Valerio, ces altérations et en particulier la présence de filaments, ne dépendent des causes générales qu'en tant que conséquence de l'atrophie des glandes. Ils peuvent manquer tant que cette atrophie n'entraîne pas une diminution importante de la sécrétion.

Mais cette pathogénie locale est sous la dépendance d'une pathogénie plus vaste. Le fait est indubitable à cause des lésions et du tableau humoral associés.

Quatre hypothèses sont été émises :

- infection
- hypovitaminose
- troubles endocriniens
- troubles nerveux.

Les premiers travaux histologiques de Sjogren, la température subfébrile fréquente, l'augmentation de la vitesse de sédimentation ont d'abord fait songer à un processus infectieux.

Mais Appelmans (1948) qui ne partage pas cette opinion, eut l'occasion d'observer un cas où les signes associés plaident en faveur d'une infection dont le germe aurait un tropisme spécial pour les glandes salivaires. Mais une injection intra-péritonéale de sang du malade fut faite au cobaye sans résultat. Signalons que toutes les cultures faites à partir de prélèvements conjonctivaux sont restées stériles. Dans tous les cas le BW était négatif et l'intradermo-réaction à la tuberculine bien souvent.

D'autre part, si l'insuffisance sécrétoire peut favoriser une infection (des abcès de la parotide ont été signalés), l'inverse est moins probable, car même une dacryo-adenite avérée n'a jamais tari la sécrétion.

L'analogie du tableau clinique avec celui créé par les hypovitaminoses, a amené certains auteurs à faire du syndrome de Sjogren le résultat d'une carence prolongée.

Dès 1938 Stahel essaya de traiter par la vitamine A un de ses malades et en obtint une amélioration.

Richard-Puig et Cernea rapportent un cas qui présentait une xerostomie après hystérectomie au voisinage de la ménopause. La vitamine A guérit en quelques jours le trouble trophique de la cornée mais resta sans action sur la xerostomie et les fluxions salivaires. Une telle pathogénie ne peut donc être admise que chez les malades présentant des antécédents carentiels nets. Ce fut le cas de celle présentée par Calmette, Deodati et Tabarly en 1949 et qui, en plus de sa carence, souffrait de troubles hépatiques aggravés par une intoxication médicamenteuse. Un régime équilibré, la suppression de l'intoxication et l'administration locale et générale de vitamine A entraîna une guérison rapide.

De même les malades vus par Monsieur le Professeur Ourgaud avaient des antécédents pouvant faire songer à une avitaminose.

En parcourant la littérature on s'aperçoit que la vitaminothérapie A n'a donné de résultats importants que chez des malades où l'anamnèse justifiait ce traitement. Hormis ces cas, les échecs sont nombreux.

Franceschetti, au contraire, par analogie avec le syndrome de Plummer-Vinson, pense à une avitaminose B2.

L'anémie, lorsqu'elle est hyperchrome, l'hypochlorhydrie gastrique lorsqu'elle existe, la diminution des sécrétions vaginales pourraient justifier une telle hypothèse.

De fait, Thiers signale une amélioration en un mois par injection I. V. de vitamines B2 et B6. Cette amélioration s'est transformée en guérison qui s'était maintenue deux ans après.

Mais des critiques importantes peuvent être faites à ces idées pathogéniques.

Les troubles de l'adaptation à la lumière, comme on les voit dans l'avitaminose A, n'existent pas dans le syndrome de Sjogren, pas plus que les néoformations vasculaires juxtalimbique et la Keratite ponctuée de l'ariboflavine.

Les dosages de vitamines dans les urines n'ont jamais été concluants.

L'avitaminose n'explique pas l'apparition plus fréquente de l'affection chez la femme et à la ménopause.

Les défenseurs de cette théorie admettent eux-mêmes qu'elle est insuffisante. Stahel ne dénie pas une influence endocrinienne.

La diminution de l'hormone gonadotrope à la ménopause entraînant, pour lui, des troubles de l'équilibre minéral qui peuvent favoriser une avitaminose.

Pour Calmette et Deodati, la dysendocrinie ovarienne post-ménopausique pourrait favoriser des troubles hépatiques et déclencher ainsi une poly-avitaminose.

En effet, parmi les faits rapportés, plusieurs sont en faveur d'un processus endocrinien. L'affection peut apparaître avant la ménopause après hystérectomie (Mac Lean) et même, sans intervention, associée à des lésions ovariennes (Friedmann-Gernand). Le prurit vulvaire, on le sait,

peut être une manifestation d'insuffisance ovarienne et les lésions érosives vaginales, une complication de la sécheresse vulvaire au même titre que les éraillures de la cornée. Betsch a observé un gonflement des parotides à chaque menstruation.

Mais le meilleur argument de cette pathogénie réside dans les résultats spectaculaires obtenus par le traitement hormonal lorsque celui-ci a été tenté.

Friedmann et Gernand qui avaient déjà soulagé ainsi leur malade, pratiquèrent une hystérectomie subtotale pour des fibromyomes sous-séreux. Les ovaires enlevés présentaient des dégénérescences kystiques avec atrophie extrême du tissu glandulaire. Le Stilboestrol fut repris et la guérison obtenue à condition qu'on ne diminue pas les doses au dessous d'un certain seuil.

Fried et Goldzieher obtinrent des résultats encore plus nets par les oestrogènes chez une femme de 55 ans qui n'avait pas de passé gynécologique spécial.

L'apparition du syndrome chez l'homme ne discrédite pas cette pathogénie car l'homme peut faire une déficience hormonale comme la femme. Bruckner, du reste, supprima la Kerato-conjonctivite sèche et tous les autres symptômes d'un de ses malades par l'administration de méthyltestosterone. Hermann, dans une communication à la Société d'Ophthalmologie de l'Ouest, signale les mêmes résultats chez une femme, par administration d'hormones mâles.

Cette pathogénie ne tient compte que d'une insuffisance des hormones génitales. Mais outre l'ovaire, l'hypophyse, la thyroïde ou la surrenale pourrait intervenir indirectement par le jeu de l'équilibre hormonal et le balan-

cement du système neuro-végétatif. Leur mécanisme d'action ne peut être précisé, mais il pourrait être d'origine vasomotrice par exemple. L'épistaxis cataménial et les larmes de sang s'accordent fort bien avec cette conception. Les phénomènes articulaires et l'édentition pourraient également avoir leur origine dans ces troubles vasomoteurs.

Mussio-Fournier et Poumeau-Delille avaient invoqué un trouble hypothalamique sur la foi de l'atteinte des phanères, des lésions cutanées et des troubles sympathiques. Cette idée semble avoir été reprise par Fossati (Novembre 1949) qui a signalé des manifestations radiologiques crâniennes observées sur 5 cas de syndrome de Sjogren consistant en hyperostose des apophyses clinoides et calcifications intra et suprastellaires.

Rappelons, pour être complet, les travaux de Michael et Vancea sur les glandes lacrymales, de Cahane et Flaum et de Banting et Best sur les glandes salivaires qui tendent à mettre en évidence une sécrétion endocrine de ces glandes. Si cela était, le syndrome pourrait peut-être s'expliquer par le jeu d'un mécanisme inter-glandulaire. Mais le manque de précisions sur ces travaux et le stade expérimental auquel ils en sont restés, ne permet pas d'en tirer des conclusions.

Quoi qu'il en soit, la conception hormonale de l'étiologie du syndrome de Sjogren, pour si attrayante qu'elle soit, n'explique peut-être pas tout. Car si l'affection est rare, les insuffisances endocriniennes et en particulier ovarienne sont fréquentes chez la femme jeune. On peut se demander également pourquoi les femmes ménopausées ou hystérectomisées ne présentent pas plus souvent une

diminution de sécrétions muqueuses. Nous sommes donc forcés d'admettre une pathogénie plus complexe et, en particulier, le rôle joué par le système neurovégétatif ne peut nous échapper.

Un tableau d'hypersympathicotonie (reflexe oculocardiaque - constipation - troubles vaso moteurs - sécheresse cutanée - tachycardie légère) est souvent retrouvé chez les malades.

Les résultats signalés par Tamchès (Mai 1949) qui obtient une amélioration par diathermie du plexus hypogastrique et une régression complète pendant deux mois à la suite d'une rachianesthésie, sont pour le moins curieux.

Fait également étonnant, comment se fait-il que les troubles vaso-moteurs qui conditionnent, localement tout au moins, l'infiltration des glandes, soient strictement limités à elles. L'association de l'atteinte des glandes lacrymales à celle des glandes salivaires ne répond à aucune topographie anatomique. Il semble donc que les filets nerveux dont dépend tout fonctionnement, soient doués d'une susceptibilité spéciale, à moins que cette particularité tienne uniquement à une sensibilité spéciale du tissu glandulaire vis-à-vis des phénomènes vasculaires.

Les résultats obtenus chez notre malade par un vasodilatateur artériolaire y font penser. Les observations de Creyx qui présente dans la même communication un syndrome de Sjogren et son inverse (oculo-rhino-stomato-hygrose), le fait que les glandes lacrymales et les glandes salivaires ont même origine embryonnaire semble bien confirmer qu'il y a là une sorte de réaction de système. Mais à quel désordre répond-elle ?

Sans en faire un déséquilibre neurovégétatif pur, comme cet auteur qui l'identifie à un syndrome sympathique cervical postérieur, nous admettrons une pathogénie mixte.

Comme le faisait remarquer Parkes Weber (1945), il pourrait y avoir prédisposition neuropathologique avec facteur déclenchant ovarien possible. Les améliorations obtenues par les vitamines s'expliqueraient par l'action pharmacodynamique propre de ces catalyseurs d'oxydo-réduction au niveau des glandes endocrines et par le remède qu'elles apportent aux troubles d'absorption intestinale d'origine sympathique dont témoigne l'anémie.

Traitement

Aussi difficile que le problème pathogénique, le problème thérapeutique se pose avec acuité devant les malades atteints de la maladie de Sjogren.

L'incertitude dans laquelle nous restons quant à l'étiologie qu'il faut lui attribuer, ne permet pas, le plus souvent, la guérison définitive. D'autre part, le nombre restreint des cas chez lesquels un traitement étiologique a été tenté, ne permet pas de conclure.

Signalons pourtant les travaux de Friedmann et Germand, de Fried et Godzieher. Ces auteurs se ralliant à une pathogénie endocrinienne ovarienne, ont obtenu une régression complète des symptômes par le Stilboestrol à des doses voisines de 3 m/mgr. par jour. Mais la guérison définitive ne peut être obtenue, le syndrome réapparaissant au bout d'un certain temps si l'on interrompt le traitement.

Les malades semblent donc esclaves des oestrogènes comme le diabétique l'est de l'insuline.

Brückner a obtenu les mêmes effets chez l'homme par 10 m/mgr. quotidiens de méthyltestosterone. L'interrup-

tion de l'hormone est suivie de la réapparition des symptômes.

Un seuil d'efficacité, variable suivant les sujets, paraît jouer dans la posologie. Enfin l'hormone semble vouée à l'échec si les lésions dégénératives glandulaires sont trop avancées.

La vitaminothérapie, qui avait été essayée sans succès par ces auteurs, avait pourtant donné des résultats signalés (Thiers, Monsieur le Professeur Ourgaud).

Stahel donna 16.000 unités biologiques de vitamine A. Les vitamines B2 et B6 amenèrent, suivant les cas, de grandes améliorations. Mais le complexe B a l'air plus efficace, les vitamines potentialisant leurs effets. Les résultats restent tout de même incertains sauf dans le cas de carence notoire.

Fidèle à sa technique de chirurgie physiologique, Leriche publie un cas traité par action sur le sympathique cervical. Une amélioration ayant suivi l'infiltration pré-carotidienne et l'infiltration du pôle vasculaire sous-maxillaire, une intervention est décidée. Elle consiste à reséquer un segment sus-stellaire de la chaîne sympathique cervicale comprenant le ganglion intermédiaire. La guérison de la xerostomie et de la Kerato-conjonctivite sèche s'est maintenue pendant 5 ans, jusqu'au décès de la malade.

Par contre, les infiltrations stellaires pratiquées par De Ceze et Hartmann sont restées sans effet sur la xerostomie. Elles semblent avoir agi au contraire sur les manifestations articulaires et favorisé l'action des sels d'or.

A ce propos il serait intéressant d'essayer la cortisone sur la polyarthrite du syndrome de Sjogren et de voir si elle agit sur les autres symptômes.

Malgré les résultats obtenus à l'aide de ces quelques traitements pathogéniques, leur infidélité oblige souvent le médecin à revenir à des moyens locaux, pour soulager tout au moins la malade.

On a cherché à remplacer les larmes déficientes. Les collyres au borate de soude, au bleu de méthylène à 1/1000, la fibrolysine ont été proposés et employés avec tout le bien qu'on attendait d'eux.

Les Américains emploient des solutions composées qui cherchent à se rapprocher de la constitution physiologique des larmes, telles que la solution de Locke :

chlor. Na	0,90
chlor. K	0,024
chlor. Ca	0,042
glucose	0,100
Bic. soude	0,020
H ₂ O distillée	100 cc.

Gifford emploie la préparation suivante :

Gelatine	0,30
Chloretone	0,30
Sol. de Locke	30 cc.

Mac Léan a même proposé de mettre ces solutions dans un petit réservoir fixé sur des lunettes et dont deux petits tubes instillent le contenu, goutte à goutte, dans l'angle interne de l'œil.

La sécrétion des glandes muqueuses étant régie par le système parasympathique, la pilocarpine et la prostigmine ont été essayées, leurs effets sont très insconstants et elles sont souvent mal tolérées.

Rappelons au contraire les nettes améliorations que nous avons obtenues par le Nicyl à la dose de 8 comprimés par jour.

Notre malade secrétait de la salive pendant 4 heures après chaque prise. La posologie variant suivant la susceptibilité du sujet, on peut donner ce produit à des doses plus élevées. Il a toujours été bien supporté jusqu'à ce jour.

Enfin, très souvent les auteurs en sont revenus à la méthode proposée par Beetham en 1935, qui consiste à oblitérer les canaux lacrymaux par le galvalocautére appliqué pendant 20 à 30 secondes. Les résultats sont souvent excellents.

Tous ces traitements visent à remédier à la sécheresse de la bouche et de l'œil. Il va de soi que les autres symptômes seront traités comme il convient.

L'opothérapie hépatique, la médication arsenicale et martiale peuvent être indiquées contre l'anémie.

Les dyspeptiques seront améliorés par la pepsine en paillettes et un régime approprié.

En ce qui concerne la Polyarthrite, la Thérapeutique est riche en traitements, tous d'efficacité plus ou moins certaine : sels d'or, radiothérapie pourront être employés. Souhaitons que des travaux récents nous apportent une arme efficace dans ce domaine.

Précisons qu'une hygiène buccale rigoureuse sera prescrite pour éviter le développement d'une infection, peut-être redoutable, chez les sujets dont l'état général est déjà atteint.

Conclusions

A l'occasion d'une observation personnelle, nous avons vu que :

1° — Le Syndrome de Sjogren est une affection générale qui apparaît chez la femme ménopausée, bien souvent.

Le tableau clinique, qui peut être incomplet, est caractérisé par :

— une sécheresse étendue des muqueuses engendrant une Kerato-conjonctivite sèche.

— des arthropathies chroniques.

Les signes associés sont variables, mais on relève souvent une anémie, une hyperglycémie avec augmentation de la glycosurie provoquée, une lymphocytose modérée, une augmentation de la vitesse de sédimentation. Un terrain d'hypersympathicotonie peut souvent être mis en évidence, comme ce fut le cas chez notre malade.

II° — Les lésions anatomo-pathologiques sont caractérisées par une infiltration de petites cellules rondes et une dégénérescence des tubuli-glandulaires aboutissant, progressivement, à une sclérose terminale. Ces lésions ont

été retrouvées, plusieurs fois, par Sjogren aussi bien au niveau des glandes lacrymales que salivaires, nasales et pharyngées.

III° — Le diagnostic différentiel avec un Syndrome de Mickulicz, un Syndrome de Heerfordt, une conjonctivite banale, une avitaminose caractérisée, peut être fait :

- par le test de Schirmer toujours positif ;
- par l'examen à la lampe à fente ;
- par l'épreuve à la fluoresceine à 1 % ;
- par les poussées fluxionnaires n'affectant pas les glandes lacrymales.

IV° — Bien que l'augmentation de la vitesse de sédimentation puisse faire penser à un processus infectieux, l'action d'un facteur endocrinien associé à un ensemble de prédispositions neuropathologiques, est plus probable. Ce facteur endocrinien est peut-être ovarien, mais sa mise en évidence clinique est parfois difficile.

Les améliorations obtenues par les vitamines pourraient s'expliquer par une action locale et un effet propre sur le système neuro-endocrinien.

V° — La ligne de conduite peut se résumer ainsi, quant à la thérapeutique :

- Recherche d'une insuffisance endocrinienne et son traitement, si elle existe, par les oestrogènes, suivant une posologie propre à chaque sujet.
- Recherche de signes nets d'avitaminose et traitement de celle-ci.

Sinon :

- Traitement local par les collyres ou la gélatine de Gifford.

- Parasympathicomimétiques et vaso-dilatateurs artériolaires.

Rappelons, à ce sujet, les nettes améliorations obtenues, chez notre malade, par l'emploi de l'association ac. nicotinique-nicotinate de sodium dont les effets restent continus.

- En désespoir de cause, l'oblitération des canaux lacrymaux donne des résultats presque constants.

Vu et approuvé :	Lu : <i>Le Président de Thèse,</i>
<i>Le Doyen</i> : L. CONIL.	BREMOND.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur à Aix.

L. BLACHE.

Bibliographie

1926

GOUGEROT — Bulletin Médical - 24 Mars 1926 - p. 260.

1935

SJOGREN H. — Acta opht. 1935 - N° 13, p. 40-45.

SJOGREN H. — Nord. Med. Tidskr. 8 Juin 1935, p. 954-960.

1936

BASSALINO — Bolletino d'Oculistico, 1936 - N° 15, p. 1193.

SJOGREN H. — Ber. U. Versamml. D. Deutsch. Opht. Gesellsch. 1936, N° 51, p. 122-127.

VON GROSZ S. — Klin. Monatslb. F. Augenh. Octobre 1936, p. 472-485.

1937

DALSGAARD-NIELSEN — Ugeskr. Laeg. 1937, in revue générale d'Ophtalmologie, Novembre 1938, N° 11, p. 1044.

LISCH K. — Arch. F. Augenh. 1937, N° 110, p. 357-364.

SJOGREN H. — Acta. Opht. 1937, N° 15, p. 519-520.

WEBER et SCHUTER — Deutsche Arch. f. Klin. Med.
1937, N° 180, p. 333-340.

1938

GRONBLAD E. — Acta Med. scand. 1938, Supl. 89P, p.
316-326.

SJOGREN H. — Acta Opht. 1938, N° 16, p. 70-79. in Ar-
chives d'Ophtalmologie 1936, p. 631.

SJOGREN H. — Acta Opht. 1938, N° 16, p. 80-88.

STAHEL W. — Klin. Wochenschr. 1938, N° 17, p. 1692-
1694, in Helvet. Med. Acta. Novembre
1938, p. 579. In Archives d'Ophtalmo-
logie 1945, N° 3, p. 416.

1939

FRANCESCHETTI A. — Archives d'Ophtalmologie Juil-
let 1939, p. 630.

SHELDON J. H. — Proc. Soc. Med. Février 1939, p. 255.

SJOGREN H. — Acta. Ophtalm. 1939, N° 1, p. 39.

VON GROSZ S. — Klin. Wochenschr. 4 Mars 1939, p. 318.

1940

SCHMIDT M. — Klin. Med. F. Décembre 1940, p. 694-701

SJOGREN H. — Acta, Med. Scand. 1940, N° 103, p. 526-
538.

SJOGREN H. — Acta. Opht. 1940, N° 18, p. 369-382.

1942

STAHEL — Revue de Pathologie Comparée et d'Hygiène
Générale. Juillet-Août 1942, p. 294.

1943

ARUGA — Arch. Sté Opht. H. A. - Janvier 1943, p. 68-71.

DECHAUME — Revue de Stomatologie, Novembre-Décembre 1943, p. 141-145.

FABER — Acta Med. Scand. 1943, Vol. 113.

GIFFORT - PUNTENNY - BELLOWS — Archives of Ophthalmology 1943. Volume 30, p. 207-216.

1944

FRIED - GOLDZIEHER — American Journal of Ophthalmology 1944, N° 27, p. 1.003-1.006, in Archives d'Ophthalmologie 1947, p. 213.

SCHACHTER et OURGAUD — Journal d'Ophthalmologie 1943, N° 3, p. 422.

1945

BERARDINELLI W. — Arq. Clin. Octobre 1945, p. 430-442.

BRUCKNER R. — Ophthalmologie Bâle, Juillet-Août 1945 p. 37-42, in Semaine des Hôpitaux de Paris, 14 Avril 1946, p. 629.

DE ROETH A. — Journal Lancet. Décembre 1945, p. 423-425.

GRIGNOLO — Bolletino d'Oculistico, Octobre-Décembre 1945, p. 347-395.

- MAC LEAN A. L.* — Bull. John Hopkins Hospital, Mai 1945, p. 179, in Semaine des Hôpitaux de Paris, 7 Décembre 1945, p. 1355, in Presse Médicale, 13 Mars 1946, p. 170.
- RIVA G.* — Schweiz. Med. Wochensch. Bâle, 28 Avril 1945 p. 376-381.
- WEBER F. P.* — British Journal of. Ophtalmology, 6 Juin 1945, p. 299.
- ZWEIFEL E.* — Helvetica Med. Acta. Juillet 1945, p. 619-627.

1946

- CLEMENT R.* — Presse Médicale N° 28, 15 Juin 1946, p. 396.
- FRIEDMAN B. GERNAND H.* — California and West. Med., Février 1946, p. 31-32.
- GOUGEROT H.* — Bull. et Mem. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris, 1946, N° 26-27-28, p. 455.
- LUTMAN F. C. et FAVATA B. V.* — Archives of Ophtalmology Chicago 1946, N° 3, p. 227-240, in Semaine des Hôp. de Paris, 21 Juin 1946, p. 1108.
- MARCHE J.* — Revue du Rhumatisme 1946, N° 10, p. 295-299.
- MUSSIO - FOURNIER et POUMEAU - DELILLE* — Bull. et Mem. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris, 1946, N° 24-25, p. 396-399, in Archives d'Ophtalmologie 1947, p. 306.
- SJOGREN H.* — Hygiea 99 p. 694-697, in Archives d'Ophtalmologie 1946, N° 1, p. 121.
- ZWEIFEL E.* — Helvetica paediatrica acta. Octobre 1946 p. 475-484.

1947

- DE SEZE S.* — Revue du Rhumatisme 1947, N° 4, p. 108.
- DE SEZE S.* — Bull. et Mem. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris 1947, N° 1-2, p. 36 à 40.
- DE SEZE S.* — Bull. et Mem. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris 1947, N° 36, p. 1110-1112.
- GODTFREDSEN E.* — Acta Ophtalmologica 1947 - 25, 1, p. 95-109.
- HARTMANN et DE SEZE* — Archives d'Ophtalmologie 1947, N° 5, p. 530.
- LERICHE R.* — Presse Médicale, 1^{er} Février 1947, p. 77.
- OURGAUD A. G.* — Archives hospitalières 1947, N° 9, p. 293-296.
- MARCHAL G. - MAUREL G.* — Revue Odontologique 1947, N° 12, p. 589-595.
- STENSTAM T.* — Acta. Med. Scand. 1947, N° 127 1-2, p. 130-148, in Archives d'Ophtalmologie 1948, N° 5, p. 529.

1948

- APPELMANS* — Archives d'Ophtalmologie 1948, N° 6, p. 577-588.
- BELZ* — Annales Odonto. Stomatologiques 1948 N° 12, p. 439-462.
- CREYX et LEVY* — Bull. et Mem. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris, 1948, N° 5-6, p. 169 à 178.
- DATCHARY* — Thèse. Bordeaux, 12 Juillet 1948.
- HERMANN P.* — Archives d'Ophtalmologie 1948, N° 6, p. 612.

GUILLAUMAT - SURUGUE - CHABAT — Archives
d'Ophtalmologie 1948, N° 5, p. 516.

LEROUX M. L. — Annales d'Oto-laryngologie 1948, N°
10, p. 631.

MILLET - LACOMBE — Thèse. Paris, 9 juillet 1948.

RICHARD - PUIG - CERNEA — Revue de Stomatologie
1948, N° 8-9, p. 502-510.

1949

BELZ — Archives d'Ophtalmologie 1949, N° 1, p. 79.

BERCHER - BELZ - PARRET — Archives d'Ophtalmo-
logie 1949, N° 2, p. 221.

BUREAU P. — Paris Médical 1949, N° 6, p. 66-67.

CALMETTE - DEODATI - TABARLY — Archives
d'Ophtalmologie 1949, N° 1, p. 64.

DROUET P. L. - THOMAS C. — Archives d'Ophtalmolo-
gie 1949, N° 1, p. 85.

ELMANN P. - WEBER F. P. — British Médical Journal
19 Février 1949, p. 304-305.

FOSSATI — La Radiologie Médicale 1949, N° 6, p. 476,
in Presse Médicale 1949, N° 71, p. 1047

ROZIER - ROTES — Revue du Rhumatisme 1949, N° 2,
p. 79.

TAMCHES A. — L'Hôpital, Mai 1949, p. 105.

THIERS H. — Bull. de la Sté Franç. de Dermat. et de
Syph. 1949, N° 1, p. 55.

Serment

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !
